

学 位 論 文 の 要 旨

※ 整理番号		ふ り が な 氏 名	おおた まこと 太 田 諒
学位論文題目	HBME-1 and CD15 immunocytochemistry in the follicular variant of thyroid papillary carcinoma (甲状腺濾胞型乳頭癌における HBME-1 および CD15 の発現に関する免疫細胞化学的検討)		

【背景】

甲状腺乳頭癌は甲状腺悪性腫瘍の大部分を占める組織型であるが、通常型乳頭癌以外に複数の亜型が存在しており、濾胞型乳頭癌は主要な亜型の一つである。乳頭癌の術前診断には穿刺吸引細胞診が有効とされ広く普及しているが、濾胞型乳頭癌においては乳頭癌の特徴である乳頭状構造がみられないことに加えて、乳頭癌の最も重要な診断根拠となる核所見（スリガラス状核、核溝、核内細胞質封入体）が明瞭ではない症例もあるため、しばしば正確な診断が困難であり問題となっている。甲状腺細胞診における乳頭癌の診断精度を向上させる方法としては、免疫細胞化学染色の併用が簡便であり、これまでに複数のマーカーが報告されている。しかしながら、その殆どは組織型型の存在を考慮せずに、あるいは通常型乳頭癌を主な対象として検討されているため、濾胞型乳頭癌における有用性は不明確である。

【目的】

本研究では、乳頭癌のマーカーとして報告されている抗中皮細胞抗体（クローン名である HBME-1 が通称として普及している）および抗 CD15 抗体を用いた免疫細胞化学染色が、濾胞型乳頭癌の細胞診断にも有用であるかを検討することを目的とした。

【方法】

福井大学医学部附属病院において、平成 18 年から平成 25 年の間に甲状腺疾患に対する手術を施行され、その術中迅速組織診断実施時に捺印細胞診標本が得られた症例のうち、手術組織診標本を病理医 3 名が個別に鏡検し全員の診断が一致した 50 症例を対象とした。組織型の内訳は通常型乳頭癌 19 症例、濾胞型乳頭癌 13 症例、濾胞腺腫 7 症例、腺腫様甲状腺腫 11 症例である。これらの捺印細胞診標本を脱色のうえ、抗中皮細胞抗体（以下 HBME-1）および抗 CD15 抗体（以下 CD15）を用いた高感度ポリマー法による免疫細胞化学染色を行った。また、比較検討のために同一症例から得られた組織診標本についても HBME-1 および CD15 の免疫組織化学染色を行った。捺印細胞診標本および組織診標本のいずれにおいても、1 個以上の上皮細胞に細胞膜または細胞質の染色が認められた場合を陽性と判定し、各染色の通常型および濾胞型乳頭癌に対する感度、特異度の算出および統計学的解析を行った。なお、本研究は福井大学医学部倫理審査委員会の承認を得て実施した。

【結果】

捺印細胞診標本における HBME-1 の免疫細胞化学染色では、通常型乳頭癌 17/19 例

(89%), 濾胞型乳頭癌 12/13 例(92%), 濾胞腺腫 2/7 例(29%)が陽性を示し、腺腫様甲状腺腫 11 例はすべて陰性であった。感度は通常型乳頭癌に対して 89%, 濾胞型乳頭癌に対して 92%であり, 特異度は 89%であった。組織診標本における HBME-1 の免疫組織化学染色では, 通常型乳頭癌 19/19 例(100%), 濾胞型乳頭癌 12/13 例(92%), 濾胞腺腫 2/7 例(29%), 腺腫様甲状腺腫 2/11 例(18%)が陽性を示した。感度は通常型乳頭癌に対して 100%, 濾胞型乳頭癌に対して 92%であり, 特異度は 78%であった。捺印細胞診標本および組織診標本のいずれにおいても, 通常型乳頭癌と濾胞型乳頭癌に対する感度に有意差は認められなかった($P=0.7284$ および 0.8462 ; χ^2 検定)。

捺印細胞診標本における CD15 の免疫細胞化学染色では, 通常型乳頭癌 19/19 例(100%), 濾胞型乳頭癌 3/13 例(23%)が陽性を示し, 濾胞腺腫 7 例および腺腫様甲状腺腫 11 例はすべて陰性であった。感度は通常型乳頭癌に対して 100%, 濾胞型乳頭癌に対して 23%であり, 特異度は 100%であった。組織診標本における CD15 の免疫組織化学染色では, 通常型乳頭癌 17/19 例(89%), 濾胞型乳頭癌 4/13 例(31%)が陽性を示し, 濾胞腺腫 7 例および腺腫様甲状腺腫 11 例はすべて陰性であった。感度は通常型乳頭癌に対して 89%, 濾胞型乳頭癌に対して 31%であり, 特異度は 100%であった。捺印細胞診標本および組織診標本のいずれにおいても, 通常型乳頭癌に比べて濾胞型乳頭癌では有意に感度が低かった($P<0.05$; χ^2 検定)。

【考察】

HBME-1 の免疫細胞化学染色は, 通常型乳頭癌および濾胞型乳頭癌のいずれに対しても高感度である。しかしながら, 一部の良性病変も陽性となり特異度が 100%ではないことから, 偽陰性症例の削減を主な目的としたスクリーニング用途に適すると考えられる。また, 各組織型における陽性率は, 組織診標本の免疫組織化学染色および過去の文献報告とも近似する結果であるため, HBME-1 の免疫染色は標本種別や染色方法の違いによる影響を受けにくく, 高い安定性が期待できると考えられる。

CD15 の免疫細胞化学染色は, 通常型乳頭癌に対しては高感度であるものの, 濾胞型乳頭癌に対しては感度が不十分であるため, 濾胞型乳頭癌のスクリーニング用途には適さない。しかしながら, 良性病変は全例が陰性を示したことから, 特異度に関しては極めて優れており, 陽性像が確認できた場合には高い診断的価値があると考えられる。なお, 捺印細胞診標本と組織診標本のいずれにおいても, 通常型乳頭癌と濾胞型乳頭癌では明らかに陽性率が異なるという点は興味深く, 分子レベルにおける何らかの差異の存在が示唆される。濾胞型乳頭癌における CD15 発現の有無と各種分子異常や生物学的態度との関連を今後の検討課題としたい。

【結論】

HBME-1 の免疫細胞化学染色を細胞診標本に適用することにより, 濾胞型乳頭癌のスクリーニングと偽陰性症例の削減が可能になると考えられた。CD15 の免疫細胞化学染色は濾胞型乳頭癌のスクリーニングには適さないが, HBME-1 によるスクリーニング後の症例に用いることにより, 濾胞型乳頭癌を含む悪性診断の確定を補助できると考えられた。

備考 1 ※印の欄は、記入しないこと。

2 学位論文の要旨は、和文により研究の目的、方法、結果、考察、結論等の順に記載し、2,000 字程度でタイプ等で印字すること。

3 図表は、挿入しないこと。